Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Freiburg i. Br. / Direktor: Prof. Dr. Pankow

Über den Bromgehalt des Organismus am Ende der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

Vorgelegt von Hanns Merckle aus Mannheim

Aus der Universitätsfrauenklinik zu Freiburg i. Br. / Direktor: Prof. Dr. Pankow

Ueber den Bromgehalt des Organismus am Ende der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation

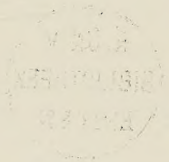
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

Vorgelegt von Hanns Merckle aus Mannheim

Referent: Prof. Dr. K r ä u t e r

Dekan: Prof. Dr. v. M ö l l e n d o r f f

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN



Meinem Vater

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543109_0088

Bei der Feststellung des physiologischen Blutbromspiegels beschäftigten sich alle bisherigen Untersuchungen nur mit dem ruhenden Organismus. Nun befindet sich aber der Körper während der Schwangerschaft in einem Zustande, den man nicht gut als unphysiologisch oder gar pathologisch bezeichnen kann. Trotzdem stellt diese Zeit derartig gesteigerte Anforderungen an alle Organe und bringt eine derart durchgreifende Aenderung aller Funktionen mit sich, daß auch eine Aenderung des physiologischen Bromgehaltes nicht ausgeschlossen erschien. — Zunächst ist es jedoch nötig, einen Ueberblick zu geben über die Methodik des Bromnachweises und über die Forschungen, die sich mit dem physiologischen Bromgehalt des Organismus beschäftigten.

Das Brom, 1886 von Balard entdeckt, tritt überall in der belebten und unbelebten Natur als Begleiter des Chlors auf und ist wie dieses vor allem an Natrium, Kalium und Magnesium in Form von Bromiden gebunden.

Angesichts dieser weiten Verbreitung lag es nahe, das Brom auch im menschlichen Organismus als physiologischen Bestandteil zu vermuten.

Die älteste und allgemein geübte Methode des Bromnachweises bestand in der Braunfärbung durch Chloroform oder Chlorkohlenstoff nach Freimachen durch Chlorwasser. (Rabuteau 1868, Pflaumer, Rosenthal, Redlich, Pötzl.) Doch erlaubte dies nur einen qualitativen Nachweis.

Die älteste quantitative Methode ist die von Fresenius, wonach die Halogene als Silbersalze gefällt werden (AgCl, AgBr) und das Brom dann durch Chlor bei Hitze ausgetrieben wird. Die Berechnung erfolgt aus der Gewichtsdifferenz der Salze vor und nach der Durchströmung. Dadurch gelingt ein exakter Nachweis des Broms bis 0,5 mg. Deshalb ist dieses Verfahren als Kontrollmethode noch heute vielfach üblich und wurde von Büchner, Fell, Fessel und Bogdandy ausschließlich benutzt.

Im Jahre 1885 fand dann Berglund eine neue Methode, wonach das Brom durch saures Kaliumsulfat freigemacht wird, durch den Luftstrom in Kalilauge übergetrieben und nach Fällung mit $AgNO_3$ durch Titration bestimmt wird. Mit Modifikationen dieses Verfahrens arbeiteten Nencki und Schoumow-Simanowsky, Hondo, Bönninger, Frey, Ellinger und Kotake, Bernoulli, Markwalder u. a. Doch fand Oppenheimer bei der Nachprüfung der originalen und der modifizierten Methode, daß die Fehlergrenze bei Brommengen unter 20 mg immer größer wird.

Dann versuchte Swarts 1889, die Eigenschaft des Broms, mit Fluorescin das Eosin zu bilden, quantitativ auszuwerten. Anscheinend unabhängig davon machte Baubigny diese gleiche Eigenschaft zur Grundlage seines Verfahrens. Damit gelang es Dario-Baldi und Labat und Pillat in einzelnen Fällen Brom in menschlichen Organen zu finden.

Mit einer nur qualitativen Methode von Jolles, wobei Brom mit Paradimethyl-phenylendiamin in essigsaurer Lösung einen roten Farbton gibt, konnte v. Wyß Brom noch in einer Verdünnung von 1 : 1 000 000 in Harn und Blut nachweisen.

Die Verfahren von Specketer (Trennung der Halogene durch elektrischen Strom verschiedener Spannung) und von Merke (photometrische Bestimmung des Broms, beruhend auf der geringen Lichtempfindlichkeit von AgBr) konnten sich ihrer geringen Empfindlichkeit wegen nicht durchsetzen.

Auch mit der Methode von Autenrieth (Benutzung von Kaliumpermanganat und Schwefelsäure) kann man nach Wünsche höchstens 3—4 mg Brom nachweisen. Ein ähnliches Prinzip verwandte Gänsler, doch liegt auch hier der untere Grenzwert bei etwa 1,0 mg Brom.

Ein Versuch von Justus (1907), das Brom durch Natriumnitrit und konzentrierte Schwefelsäure freizumachen und kolorimetrisch zu bestimmen, ergab viel zu hohe Werte, da die braunen Stickoxyddämpfe, die bei der Zersetzung des Natriumnitrit durch die Schwefelsäure entstehen, beim Ausschütten in das Chloroform übergehen.

Da entdeckte im Jahre 1913 Guareschi ein ganz neues und sehr empfindliches Verfahren. Tränkt man nämlich einen Papierstreifen mit Schiff'schem Aldehydreagenz (durch schweflige Säure entfärbtes Fuchsin), so wird er von freiem Brom violett gefärbt, während Chlor einen gelbgrau bis rötlichen Farbton ergibt und mit Jod überhaupt keine Reaktion zu erzielen ist. Auf diese Weise gelingt es noch, 0,008 mg Br nachzuweisen. In der Folge wurde diese Methode noch vielfach modifiziert

und auch quantitativ ausgebaut (Wünsche). Mit Modifikationen arbeiteten Alday-Redonnet, Oppenheimer, Hartwich, Damiens, Lipschitz, Bernhard und Ucko, betonen aber alle die Schwierigkeit des Verfahrens. Schon im Jahre 1868 hatte Bill versucht, das Goldchlorid als Bromindikator zu benutzen. Diesen Gedanken nahm neuerdings F. K. Walter wieder auf. Nach seiner Methode wird den enteiweißten Körperflüssigkeiten Goldchlorid in bestimmtem Mengenverhältnis zugesetzt und das entstandene Goldbromid kolorimetrisch bestimmt.

Bei der Ungenauigkeit und Schwierigkeit der älteren Methoden ist es verständlich, daß es lange Zeit nicht gelang, das Brom im menschlichen Organismus als physiologischen Bestandteil nachzuweisen.

Als dies Rabuteau im Jahre 1868 als erster versuchte, gelang ihm der Nachweis nur in 2 seiner Fälle. Pilat und Pribram hatten bei der Untersuchung der verschiedensten Organe nur negative Ergebnisse und Labat konnte bei 24 menschlichen Schilddrüsen in nur 8 Fällen Brom nachweisen, das er aber für therapeutisch zugeführtes hielt. Ebenso vermochte Guareschi nur in 2 Fällen Brom zu finden, nachdem kurz zuvor wohl Justus überall hohe Bromwerte erhalten hatte, jedoch nur infolge fehlerhafter Methodik und deshalb ohne Beweiskraft. Dario-Baldi und Paderi fanden dann in normalen Schilddrüsen und in der Zirbeldrüse in einem Teile ihrer Fälle Brom. Erst Damiens hatte bei der Untersuchung zahlreicher tierischer und menschlicher Organe und ebenso im Blutserum überall positive Ergebnisse. Doch benutzte er für seine Versuche die von verschiedenen französischen Autoren modifizierte Methode von Guareschi, wobei das Brom mit konz. Schwefelsäure freigemacht wird, die bei ganz kleinen Mengen Br dessen charakteristische Farbe nicht auftreten läßt. Nachdem Bernhard und Ucko (1925) das Verfahren von Guareschi nochmals modifiziert hatten, wiesen sie einen normalen Bromgehalt des menschlichen Blutes von 1,0—1,5 mg% nach, während Damiens einen Durchschnittswert von nur 0,4—0,5 mg% festgestellt hatte. Außerdem fanden sie in allen Organen regelmäßig Brom in ungefähr gleichen Mengen wie im Serum.

Dem steht jedoch die Ansicht von Büchner, Fell, Fessel, v. Wyß und Frey gegenüber, die auf Grund ihrer Ergebnisse annehmen, daß der Bromgehalt der Organe nur durch das in ihnen enthaltene Blut vorgetäuscht wird. Büchner und Fell fanden nämlich in der nahezu blutfreien Leber und Milz von Hunden selbst nach längerer Bromfütterung nur kaum nachweisbare Brommengen. Andererseits bewies Oppenheimer, daß ein Teil des Broms, wenn auch nur ein sehr

geringer Bruchteil, im Zentralnervensystem lipoidfixiert vorkommt. Ebenso fand W. Gärtner (allerdings nach Medikation) in der Glia des Gehirns physikalisch-chemisch gebundenes Brom. Zur Erklärung dieser sich widersprechenden Ansichten nimmt er eine Ausnahmestellung des Gehirns gegenüber den anderen Organen in Bezug auf die Bromionen an. Denn da das Druckgleichgewicht zwischen Blut und Liquor cerebro-spin. im Blute durch die Summe von osmotischem Druck und Quellungsdruck der Blutkolloide hergestellt wird, im Liquor aber durch den osmot. Druck allein, da praktisch keine Kolloide vorhanden sind, kann das Brom trotz des niedrigeren Molekulargewichts von 58,5 das Chlor (Molek.Gew. 103) im Blute vollkommen vertreten, im Liquor jedoch nicht. Außerdem fanden Oppenheimer und Bernoulli, daß Gehirnbrei mit Bromnatriumlösung versetzt, ein größeres Volumen einnimmt, als mit der entsprechenden Menge Chlornatrium, und rechnen auch im lebenden Organismus mit einer ähnlichen Wirkung der Bromionen, d. h. mit einer Quellung der Zellmembranen. Höber aber machte darauf aufmerksam, daß das Wechselspiel zwischen Auflockerung und Verdichtung für alle Erregungsvorgänge der Zelle von großer Wichtigkeit ist, und eine Erregung nach äußerster Auflockerung der Zellmembran nicht mehr möglich ist. Damit ist nicht nur eine Erklärung für die elektive Wirkung des Broms auf das Gehirn gegeben, sondern auch für den Bromgehalt desselben im Gegensatz zu den anderen Körperorganen, die nach Freundlich, Reitstötter und Pauli durch die Pufferung und die hydrophilen Kolloide im Blute weitgehend gegen die Bromidionen geschützt werden. — Ueber einen physiologischen Bromgehalt des Liquor cerebrospin. konnten wir zwar nirgends Angaben finden, doch sind dort ebenfalls nennenswerte Mengen kaum zu erwarten, weil das Brom dort das Chlor doch nicht in größerem Umfange ersetzen könnte.

Aus all dem kommen wir zu der Ueberzeugung, daß das Brom sich nahezu ausschließlich im Blute befindet und es also vollkommen genügt, dieses zu untersuchen, um Schwankungen im Bromgehalt des Organismus nachzuweisen, wie wir sie bei jeder stärkeren Reaktion desselben auf veränderte Lebensbedingungen erwarten können. Nun entstehen aber z. Zt. der Schwangerschaft im Organismus Veränderungen, die ihresgleichen in der lebenden Natur nicht wiederfinden. Denn neben dem Uterus, der natürlich seiner wichtigen Funktion entsprechend die deutlichsten Umwandlungen aufweist und neben einigen in erhöhter Funktion befindlichen innersekretorischen Drüsen, ist auch das Blut von der allgemeinen Umgruppierung auf die geänderte Physiologie betroffen. Denn gerade ihm fällt doch die Aufgabe zu, die nötigen Baustoffe der sich entwickelnden Frucht zuzuführen.

Schon die allgemeine, an einzelnen Organen aber besonders starke Hyperaemie läßt eine Zunahme der Gesamtblutmenge erwarten, wie eine solche auch tatsächlich für die letzten Monate der Schwangerschaft nachgewiesen ist. Diese Zunahme erfolgt vor allem durch eine Erhöhung des Wassergehaltes, die ihren Ausdruck in einer z. T. nicht unbeträchtlichen Erniedrigung des spez. Gewichts findet. Aber auch die geformten Bestandteile erfahren eine Vermehrung, indem die Erythrocytenzahlen steigen und eine, freilich geringe, Hyperleukocytose auftritt. Ebenso findet sich das Haemoglobin vermehrt. Der Fibrinogengehalt ist erhöht und erreicht oft das Doppelte der Werte im Blute Nichtschwangerer. Eine physiologische Schwangerschaftsacidose stellt sich ein, und Neutralfette, Lipoide und Cholesterine sind reichlicher als vor der Schwangerschaft vorhanden. — Allein der Blutzuckerspiegel und der Bestand an anorganischen Substanzen scheinen nicht zu schwanken. Wenigstens bleibt der Gesamt-Aschenbestand im allgemeinen sehr konstant. Eine genauere Analyse der einzelnen Aschenbestandteile läßt jedoch eine deutliche Verringerung von Natrium, Kalium, Eisen und Phosphor erkennen, die durch die Frucht dem mütterlichen Organismus entzogen werden. Aus dem gleichen Grunde macht sich gegen Ende der Schwangerschaft auch eine leichte Verarmung an Calcium bemerkbar. Im Gegensatz dazu ist der Gehalt des Blutes an Magnesium, Schwefel, Chlor und Jod außergewöhnlich stark vermehrt, sodaß z. B. letzteres bis zum Zehnfachen des vor der Schwangerschaft gefundenen Wertes ansteigen kann.

Angesichts dieser deutlichen Veränderungen im Mengenverhältnis der anorganischen Substanzen, trotz gleichbleibenden Gesamt-Aschenbestandes, und vor allem der beträchtlichen Zunahme der Halogene Chlor und Jod, lag der Gedanke nicht allzu fern, daß auch das dritte der im Körper vorhandenen Halogene, das Brom, während der Schwangerschaft eine Vermehrung erfahren könnte. Wir beschlossen deshalb, den Bromgehalt des Blutes am Ende der Schwangerschaft, d. h. unter der Geburt, zu bestimmen. — Zu unseren Untersuchungen bedienten wir uns der von Hauptmann modifizierten Methode von F. K. Walter, nach welcher mittels Goldchlorid in enteiweißten Körperflüssigkeiten das Brom als Goldbromid kolorimetrisch bestimmt wird. Die Untersuchung gestaltet sich folgendermaßen:

Nach Punktion der gestauten Armvene der Gebärenden werden durch Zentrifugieren Blutkörperchen und Serum getrennt. Zu einer genau abgemessenen Menge Serum setzt man für jeden ccm je 2 ccm einer 20 %igen Trichloressigsäure zu und nach kräftigem Umschütteln je 3 ccm einer 10 %igen Phosphor-Wolfram-Säure. Nachdem man nochmals umge-

schüttelt hat, bleibt das Ganze mindestens 10 Min. stehen. Auch ein längeres Stehenlassen bis zu 1 Stunde ändert an den Ergebnissen nichts. Darauf wird langsam filtriert. Es ist darauf zu achten, daß das Filtrat vollkommen klar ist, was u. U. mehrmaliges Filtrieren erfordert. Denn bei der Verwendung trüber Filtrate ergeben sich fehlerhafte Resultate. Zu je 1 ccm des Filtrates setzt man dann 0,2 ccm einer 0,5 %igen Goldchloridlösung hinzu. Für das Kolorimeter von Dubosq empfiehlt es sich, vor dem Einfüllen in die Wanne im Meßkölbchen mit destilliertem Wasser auf 15 ccm aufzufüllen. Vor der ersten Ablesung wartet man etwa 5 Minuten, bis die vollkommene Umsetzung in Goldbromid eingetreten ist. Doch ist ein späteres Ablesen als 10 Minuten nach Zugabe der Goldchloridlösung zu vermeiden, da die entstehende Goldverbindung leicht zersetzlich ist und man dadurch evtl. zu Fehlresultaten kommt.

Die Testlösung besteht aus 1 ccm einer Bromnatriumlösung 1 : 4 000, die jedesmal aus einer Stammlösung von 1 : 400 frisch hergestellt wird. Dazu gibt man 2 ccm der gleichen 20 %igen Trichloressigsäure und 0,6 ccm der 0,5 %igen Goldchloridlösung. Vor dem Einfüllen in die Wanne des Kolorimeters wird ebenfalls mit destilliertem Wasser auf 15 ccm aufgefüllt. Der Berechnung des Bromgehaltes legt man das arithmetrische Mittel mehrerer Ablesungen zu Grunde. Die verwendeten Lösungen sind in dunklen Flaschen einige Wochen haltbar. Nach den Angaben von Walter und von Büchler erlaubt diese Methode, Verdünnungen von 1 : 20 000 zu bestimmen.

Bernhard und Ucko fanden im normalen menschlichen Blute einen physiologischen Bromspiegel von 1,0—1,5 mg%. Wenn wir angenommen hatten, der Bromgehalt des Blutes sei am Ende der Schwangerschaft beträchtlich erhöht gleich dem der beiden anderen Halogene Chlor und Jod, so sahen wir uns darin enttäuscht; denn wir fanden niemals bei unseren Untersuchungen Brommengen, die das physiologische Maß überschritten. Aber etwas anderes fällt auf. Während nämlich der untere physiologische Grenzwert von 1,0 mg% auch bei Gebärenden immer gewahrt blieb, war ein Verlust der hohen Konzentrationen eingetreten. Bernhard und Ucko hatten des öfteren 1,5 mg% übersteigende Brommengen gefunden. In der Schwangerschaft wurde von uns niemals eine Konzentration über 1,2 mg% festgestellt, d. h. der obere physiologische Grenzwert liegt unter der Geburt um über ¼ mg% tiefer als vor der Schwangerschaft, also um etwa $^1/_5$ der Gesamtmenge. Dementsprechend ergibt sich aus unseren Untersuchungen auch nur ein Durchschnittsbromgehalt von 1,10 mg%.

Tabelle I

Bromgehalt des mütterlichen Blutes unter der Geburt

Nr.	Name	Alter Jahre	Geburtenzahl	mg % Brom
1.	M. Be.	27	II. para	1,04
2.	M. Ri.	21	I. „	1,07
3.	M. Ma.	25	III. „	1,20
4.	A. Bu.	38	IV. „	1,12
5.	A. Schil.	27	IV. „	1,09
6.	M. Scha.	28	II. „	1,14
7.	E. Wei.	24	I. „	1,13
8.	L. Win.	29	III. „	1,19
9.	F. Tr.	32	IV. „	1,00
10.	E. Schin.	25	II. „	1,08
11.	M. Me.	32	II. „	1,18
12.	M. Ga.	29	III. „	1.14
13.	F. Jl.	38	IX. „	1,00
14.	M. Gü.	26	II. „	1,12
15.	E. Gra.	23	I. „	1,11
16.	B. Ko.	29	II. „	1,14
17.	A. Kö.	28	I. „	1,14
18.	L. He.	37	IV. „	1,14
19.	K. An.	34	II. „	1,15
20.	E. Ki.	26	II. „	1,00

Wir schließen daraus, daß unter der Geburt, also wahrscheinlich überhaupt am Ende der Schwangerschaft, der Blutbromspiegel sinkt. Diese Erniedrigung des Bromgehaltes ist aber keine absolute, sondern besteht nur in einem Verlust der höheren Konzentrationen. Dies kann einerseits durch Abgabe an die Frucht, andererseits durch Aufrechterhaltung des Gesamthalogenbestandes zu Gunsten der wichtigeren Halogene Chlor und Jod verursacht sein.

Es wurden nun weiterhin bei den Neugeborenen der gleichen Frauen die Bromkonzentrationen im Nabelschnurblut untersucht. Dieses wurde sofort nach der Abnabelung aus dem placentaren Stumpf entnommen. Das Blut des Neugeborenen enthält sämtliche im Blut Erwachsener vorkommenden Bestandteile. (Davon war allerdings das Brom bisher nicht untersucht.) Außerdem sind diese Stoffe in annähend gleichem Mengenverhältnis vorhanden wie im Blute der Mutter. Eine Ausnahme hiervon machen nur die Salze, die nach v. Oettingen und v. Jaschke eine größere Gesamtmenge aufweisen. So fanden Maurer und Diez allein für das Jod im Nabelschnurblut eine Konzentration von 11,5 γ %, während das Blut der Mutter nur 9,2 γ % enthielt. Bei dieser Uebereinstimmung mit dem mütterlichen Blute lag es nahe, das Brom im kindlichen Blute in ungefähr gleicher Konzentration zu vermuten.

Diese Annahme wird durch unsere Versuche bestätigt. Wir fanden bei 19 der Neugeborenen Bromkonzentrationen von 0,98—1,18 mg%. In einem Falle (Nr. 2) war kein Blut aus der Nabelschnur zu erhalten, da die Gefäße bei der Abnabelung bereits kollabiert waren. Vergleichen wir die im einzelnen festgestellten Werte mit dem gleichzeitig bestimmten Bromgehalt des mütterlichen Blutes, so zeigt sich, daß in diesem der Bromspiegel fast immer etwas höher liegt als im Nabelschnurblut. Dieser Unterschied kann mit Rücksicht auf die an sich geringe physiologische Menge von 1,0 mg% ziemlich beträchtlich sein. So lag bei unseren Untersuchungen der Bromgehalt des kindlichen Blutes um 10—150 γ % unter dem der Mutter. Davon machen nur 2 Fälle eine Ausnahme, die bei Mutter und Kind gleiche Bromkonzentration aufweisen. (Nn. 5, 20.) Der durchschnittliche Bromgehalt des Nabelschnurblutes betrug 1,06 mg%. Wir schließen daraus: Auch das Blut des Neugeborenen enthält physiologisch Brom, doch ist sein Blutbromspiegel niedriger als der der Mutter und zwar um durchschnittlich 50 γ %.

Das Fruchtwasser ist nach der übereinstimmenden Ansicht der neueren Untersucher als spezifisches Sekret des Amnionepithels aufzufassen, analog dem Inhalt von Cystenräumen. Sein spezifisches Gewicht beträgt 1006—1012. Dem Blute gegenüber ist es nach den Untersuchungen von

Tabelle II

Bromgehalt des Nabelschnurblutes

Nr.	Name der Mutter	Geschlecht des Kindes	mg % Brom
1.	M. Be.	weiblich	1,00
2.	M. Ri.	männlich	—*)
3.	M. Ma.	weiblich	1,09
4.	A. Bu.	„	1,11
5.	A. Schil.	männlich	1,09
6.	M. Scha.	„	1,02
7.	E. Wei.	weiblich	1,08
8.	L. Win.	„	1,18
9.	F. Tr.	männlich	0,98
10.	E. Schin.	„	1,03
11.	M. Me.	„	1,12
12.	M. Ga.	„	1,04
13.	F. Jl.	weiblich	0,98
14.	M. Gü.	„	1,09
15.	E. Gra.	„	1,03
16.	B. Ko.	männlich	1,13
17.	A. Kö.	„	0,99
18.	L. He.	„	1,09
19.	K. An.	„	1,11
20.	E. Ki.	„	1,00

*) Kein Blut aus der Nabelschnur erhalten

Jacqué, Zangemeister und Meissel, Farkas und Scipiades und Grünbaum stark hypotonisch. Der Eiweißgehalt beträgt 0,1863 %, der Harnstoffgehalt, der sehr stark wechselt, 0,02—0,4 %. Außerdem finden sich Kreatin, Kreatinin und einige Fermente. An organischen Substanzen sind enthalten: nach Prochownick 0,198—1,144 %, nach Majewski 0,580—0,606 % und nach Winogradowa 0,5—4,0 %. An anorganischen Bestandteilen werden nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben von Prochownick, Döderlein, Fehling und Winogradowa im Mittel 0,71 % gefunden. Eine genauere Analyse des Restbestandes an anorganischen Stoffen nahm Winogradowa vor. Danach wurde folgender Bestand festgestellt:

Natrium chloratum . .	0,050	— 0,1260 %
Kalium chloratum . .	0,010	— 0,07 %
Magnesium sulfuricum .	0,018 95	— 0,033 06 %
Calcium bicarbonicum .	0,49	— 1,56 %
Ferrum oxydatum . .	0,001	— 0,29 %
Phosphoranhydrit . .	0,000 03	— 0,021 98 %

Da also der Gehalt des Fruchtwassers an Salzen dem des Blutes nur um ein Geringes nachsteht und auch das Mengenverhältnis der einzelnen anorganischen Stoffe ungefähr das gleiche ist wie im Blute, war die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß auch Brom darin vorhanden sei.

Es wurde bei den gleichen Gebärenden, bei welchen der Bromgehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes bestimmt worden war, das Fruchtwasser in 15 Fällen auf die Anwesenheit von Brom geprüft, und zwar dasjenige, das der Entwicklung des Kindes folgte, soweit es nicht durch Mekoniumgehalt unbrauchbar war. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß das Eiweiß bei der Fällung wohl den Farbstoff mit sich riß, sodaß wir vollkommen klare Filtrate erhielten, daß aber trotzdem bei der kolorimetrischen Bestimmung sich in solchen Fällen auffallend hohe Resultate ergaben. Wir zogen es deshalb vor, diese Ergebnisse nicht in der Tabelle zu berücksichtigen.

Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, enthält auch das Fruchtwasser in nachweisbarer Menge Brom. Aber die vorgefundenen Mengen erreichen im Durchschnitt nicht diejenigen des mütterlichen Blutes. Doch machen davon einige Fälle eine Ausnahme. Vor allen Dingen ist dies Fall 5, wo uns schon die vollkommen gleiche Konzentration im mütterlichen und kindlichen Blute aufgefallen war und wo wir nun auch im Fruchtwasser genau den gleichen Bromgehalt (1,09 mg%) feststellten. Anders liegen die Verhältnisse bei Fall 10, 13 und 20, bei welchen die Konzentration des Broms im Fruchtwasser höher ist als im Blute. Wie

Tabelle III

Bromgehalt des Fruchtwassers

Nr.	Name	mg % Brom	
1.	M. Be.	—	Durch Mekoniumgehalt unbrauchbar
2.	M. Ri.	1,04	
3.	M. Ma.	—	" " "
4.	A. Bu.	1,06	
5.	A. Schil.	1,09	
6.	M. Scha.	1,09	
7.	E. Wei.	1,10	
8.	L. Win.	1,13	
9.	F. Tr.	—	" " "
10.	E. Schin.	1,15	
11.	M. Me.	1,03	
12.	M. Ga.	—	" " "
13.	F. Jl.	1,03	
14.	M. Gü.	1.11	
15.	E. Gra.	1,07	
16.	B. Ko.	—	" " "
17.	A. Kö.	1,05	
18.	L. He.	1,09	
19.	K. An.	1,07	
20.	E. Ki.	1,04	

wir später sehen werden, ist es möglich, durch große Kochsalzzufuhr das Brom aus dem Körper zu entfernen. Es wäre also in diesen Fällen daran zu denken, ob nicht eine solche Ausschwemmung eingetreten war, die aber zur Zeit der Untersuchung das im Fruchtwasser weniger zugängliche Brom noch nicht erfaßt oder sogar noch durch das im kindlichen Harn ausgeschiedene Brom vermehrt hatte. Wie es ja überhaupt vollkommen ungeklärt ist, auf welchem Wege das Brom unter physiologischen Bedingungen in das Fruchtwasser gelangt; denn es bestehen dafür zwei Möglichkeiten: entweder stammt es unmittelbar aus dem Blute der Mutter durch die sekretorische Tätigkeit des Amnionepithels oder nur mittelbar auf dem Wege über das kindliche Blut aus Harn, Schweißdrüsensekret oder Mekonium des Kindes. Doch werden wir auf die verschiedene Beteiligung der Organe an der Ausscheidung des Broms später näher eingehen.

In allen übrigen Versuchen liegt der Bromspiegel um 10—150 % niedriger als im Blute der Mutter und beträgt im Durchschnitt 1,07 mg% unter Einrechnung sämtlicher Untersuchungen. Mit dem Bromgehalt des Nabelschnurblutes herrscht weitgehende Uebereinstimmung.

Ferner interessierte uns das Verhalten des kindlichen Organismus und des Fruchtwassers gegenüber therapeutisch zugeführtem Brom; denn dieses spielt im Halogen-Haushalt des Körpers eine solch eigenartige Rolle, daß kein anderer anorganischer Bestandteil eine Parallele dazu bieten kann. Es ist deshalb nötig, auf diese Verhältnisse zunächst etwas näher einzugehen.

Während nämlich Chlor und Jod innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Zufuhr fast vollständig im Harn erscheinen, finden wir nach der Verfütterung von Bromsalzen am ersten Tage überhaupt nichts davon im Harn, und selbst nach Tagen sind erst solch geringe Mengen ausgeschieden, daß sie in keinem Verhältnisse zu den zugeführten stehen. Zwar hatten schon im Jahre 1868 v. Gorup-Besanez und W. Kühne den Uebergang von Bromsalzen in den Drüsenspeichel nachgewiesen, aber es handelte sich ebenfalls um ganz geringe Bruchteile. Einige Jahre später fand Külz bei Hunden einen Teil des zugeführten Broms als Bromwasserstoffsäure im Magen wieder. Diesen Befund konnten Nencki und Schoumow-Simanowsky vollkommen bestätigen und außerdem durch Verringerung der Kochsalzzufuhr eine Steigerung der Ausscheidung von Bromwasserstoffsäure erreichen. Nach Büchner enthalten die Faeces 3—5 % des zugeführten Broms, und Lewin stellte seine Ausscheidung in der Muttermilch fest. Im Kammerwasser des Auges findet sich nach peroraler Bromnatriumzufuhr von 0,75—3,0 g pro

kg Kaninchen nach 24 Stunden Brom (Lipschitz). Ein etwaiger Bromgehalt der Organe wird ebenso wie der physiologische durch die Bromkonzentration des in ihnen enthaltenen Blutes vorgetäuscht. Eine Ausnahme davon macht nur das Gehirn, in welchem W. Gärtner mit der Cajal'schen Goldsublimatmethode nach Bromfütterung immer Brom im Gliagewebe nachweisen konnte. Es wird also wohl ein Teil der zugeführten Bromsalze durch Speichel, Magensaft, Faeces, Harn und Schweiß ausgeschieden und ein anderer im Gehirn und Kammerwasser festgehalten. Aber alle diese Mengen stellen zusammen nur einen geringen Bruchteil der zugeführten Bromsalze dar.

Untersuchen wir aber das Blut nach der Brommedikation, so kommen wir zu dem überraschenden Ergebnis, daß sich selbst nach Tagen noch der größte Teil des aufgenommenen Broms in Jonenform im Blute befindet. Diese Retention ist jedoch keine willkürliche, sondern zeigt deutlich eine gewisse Gesetzmäßigkeit, indem bei langandauernder Zufuhr mit dem Ansteigen der retinierten Brommengen auch die, in den ersten Tagen kaum meßbare, Ausscheidung langsam ansteigt und etwa am 17. Tage sich im Gleichgewicht mit der Zufuhr befindet. Wir finden dann im Blute bis 100 und mehr mg% Brom, während nicht mehr ausgeschieden wird als die tägliche Einnahme beträgt. Erst die Unterbrechung der Kur senkt den Bromgehalt des Blutes, doch hält die Ausscheidung durch den Harn wochen- und monatelang an. (Laudenheimer, v. Wyß.)

Dieses von den beiden anderen Halogenen abweichende Verhalten erklärt sich aus der Fähigkeit des Broms, weitgehend das Chlor zu ersetzen. Denn verfolgen wir während der Brommedikation neben der Brom- auch die Chlorausscheidung im Harn, so zeigt sich, daß letztere stetig zunimmt; und eine Kontrolle des Chlorspiegels im Blute ergibt mit steigender Bromretention Chlorwerte, die z. T. auf ein Minimum herabsinken. Man kann also auf diese Weise eine Chlorverarmung des Körpers erzielen, wie man ebenso durch kochsalzarme Diät die Bromretention steigern und beschleunigen kann. (v. Wyß.) Andererseits läßt sich das Brom durch Chlorionenmassenwirkung wieder aus dem Organismus verdrängen. In diesem Falle steigt sofort der Ausscheidungskoefizient beider Halogene im Harn. Aber auch dann bleibt das Brom noch lange darin nachweisbar. (Ellinger und Kotake, Frey, Fessel, Hondo.)

Aehnliche Verhältnisse wie das Blut zeigt der Liquor cerebrospinalis. Die ersten Untersucher konnten zwar weder in normalen noch patho-

logischen Fällen nach der Medikation im Liquor Brom finden, doch lag dies in ihren Methoden begründet. Denn schon Redlich (und ebenso Pötzl, Heß und Rotky) wies nach langdauernder Bromdarreichung von täglich 3,0—4,0 g am 17. Tage geringe Mengen davon im Liquor nach. Erst seit F. K. Walters Untersuchungen wissen wir, daß schon in den ersten Tagen und in allen Fällen Brom in den Liquor übertritt. Doch besteht hier kein solch enger Zusammenhang von Chlor- und Bromgehalt wie im Blute. Ist auch der Chlorgehalt weitgehend abhängig von dem des Blutes, so beträgt er doch schon unter normalen Umständen durchschnittlich 120—150 mg% mehr als im Blute. (Eskuchen, Pinkus und Kramer, Brogsitter und Krauß, Leipold.) Erinnern wir uns ferner an die Untersuchungen von Gärtner, Höber, Freundlich, Reitstötter und Pauli, so wird es verständlich, daß im Liquor niemals eine so weitgehende Substitution des Chlors durch das Brom stattfinden kann, wie es im Blute der Fall ist. In der Tat zeigen die Versuche von Walter, Hauptmann, Leipold u. a. Bromwerte, die auch nach langer Bromfütterung nur etwa $^1/_3$ der im Blute vorhandenen Retention erreichen, aber mit dem Blutbromspiegel steigen und fallen. Eine gleichzeitige Kontrolle des Chlorgehaltes bringt wechselnde Resultate, da dieser nicht immer mit zunehmender Bromanreicherung vermindert wird, sondern sogar steigen kann. Dies tritt bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems ein, die eine Zunahme der Chlorionen im Liquor zur Folge haben. Außerdem ist aber die Menge des in den Liquor übertretenden Broms noch weitgehend abhängig von dem Zustande der Blutliquorschranke. Danach führen diejenigen Prozesse, die eine Erhöhung der Durchlässigkeit dieser Schranke mit sich bringen, zu den höchsten Bromkonzentrationen im Liquor. (Walter, Hauptmann, Sünderhauf, Barnewitz, Bieling und Weichbrodt, Benda, Leipold.)

Die Ursache der Bromretention auf Kosten des Chlors sahen alle bisherigen Untersucher in einer „Blindheit der Niere" gegenüber beiden Halogenen, und nahmen an, daß beide im Harn immer im gleichen Konzentrationsverhältnis vorhanden seien wie im Blute. Dem widerspricht neuerdings Lipschitz und hält die Bromretention für eine aktive Tätigkeit der Niere zu Gunsten der Bromionen.

Nach einer Beobachtung von Lewin ist es wahrscheinlich, daß therapeutisch zugeführtes Brom auf die Frucht übergeht, d. h. die Placenta passiert. Es handelt sich um eine Epileptica, die während der Gravidität täglich 2,0 g Bromkalium einnahm. Das Neugeborene schlief in den

ersten Tagen nach der Geburt fortwährend und magerte dabei sehr stark ab. Im Harn fand sich Brom. Neuerdings will H. Rupp den Brombestandteil des PERNOCTONS bereits 20 Minuten nach der Injektion im Nabelschnurblut qualitativ nachgewiesen haben. Doch kann ein qualitativer Nachweis allein gar nicht beweisend sein, da ja das Nabelschnurblut schon physiologisch Brom enthält. Ebenso ist die Mitteilung von Kobes zu bewerten, laut der das Brom nach PERNOCTON-Injektionen innerhalb der ersten vier Tage im Harn nachweisbar sei und außerdem im Fruchtwasser und Nabelschnurblut. Dazu kommt noch, daß diese angebliche Ausscheidung im Harn innerhalb 4 Tagen vollkommen den oben angeführten Ausscheidungsbedingungen widerspricht, vor allem bei solch minimaler Zufuhr. Dieses Fehlresultat findet seine Erklärung in der Methode, die für diese Untersuchungen vollkommen ungenügend ist.

Um diese Verhältnisse näher zu untersuchen, machten wir einige Versuche mit Meerschweinchen. Es handelte sich um 4 Tiere, die sich sämtlich am Ende der Schwangerschaft befanden. Die Tiere erhielten 4 Tage lang täglich ungefähr 34 mg Bromnatrium pro Pfund subcutan. Am 5. Tage wurde durch Laparatomie und durch Punktion des Uterus zunächst das Fruchtwasser gewonnen, darauf der Uterus eröffnet und die Foeten aus der Nabelschnur entblutet. Das Blut des Muttertieres wurde durch Herzpunktion erhalten. Zwei weitere Tiere untersuchten wir ohne Bromfütterung.

Tabelle IV

Bromgehalt des Meerschweinchenblutes ohne Bromfütterung

Nr.	Tierart	Gewicht des Tieres	Stadium der Gravidität	Blut des Muttertieres mg % Brom	Blut der Foeten mg % Brom	Fruchtwasser mg % Brom
1.	Meerschweinchen	700 g	Ende	0,82	0,96	0,35
2.	„	690 g	„	0,85	0,90	0,37

Die Befunde bei beiden Kontrolltieren decken sich nicht mit denjenigen am Menschen; der Bromgehalt des Meerschweinchenblutes ist etwas geringer, der des Fruchtwassers aber beträgt kaum die Hälfte des Blutwertes, während er beim Menschen nur wenig unter dem Blutbromspiegel der Mutter und auf gleicher Höhe mit dem des Kindes liegt.

Tabelle V

Bromgehalt des Meerschweinchenblutes nach Bromzufuhr

Nr.	Tierart	Gewicht des Tieres	Stadium der Gravidität	Injizierte Na Br-Menge pro die in g	Injizierte Na Br-Menge gesamt in g	Bromgehalt im Blut des Muttertieres mg %	Bromgehalt im Blut der Foeten mg %	Bromgehalt des Fruchtwassers mg %
1.	Meerschweinchen	765 g	Ende	0,063	0,252	52,31	47,03	58,25
2.	„	690 g	„	0,045	0,135	37,56	35,20	41,46
3.	„	755 g	„	0,054	0,216	59,72	49,50	61,70
4.	„	700 g	„	0,045	0,180	38,69	38,15	65,58

Um so auffallender sind daher die Ergebnisse der Bromfütterung. Während wir nämlich hier das Verhältnis zwischen Bromkonzentration des mütterlichen und kindlichen Blutes ungefähr gewahrt sehen, zeigt das Fruchtwasser einen Bromgehalt, der den des Blutes z. T. beträchtlich übertrifft.

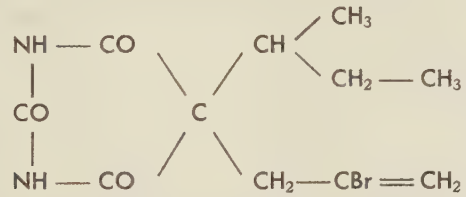
Nun haben wir oben die Frage aufgeworfen, wie das Brom überhaupt in das Fruchtwasser gelangt. Angesichts der ganzen Ausscheidungs- und Retentionsverhältnisse des Broms und mit Rücksicht auf die hohe Bromkonzentration des Fruchtwassers nach Bromfütterung, neigen wir dazu, diese als aktive Speicherung aufzufassen; denn trotz der starken Retention im foetalen Blute kann nicht bereits nach 4 Tagen das Bromgleichgewicht eingetreten sein, das allein eine Ausschwemmung nennenswerter Mengen von Brom im Harn erlaubt. Ist dies aber nicht der Fall, so sind die von anderen Untersuchern in den ersten Tagen nach Bromzufuhr gefundenen Brommengen im Harn so gering, daß auch sie unmöglich ein solches Ansteigen der Bromkonzentration im Fruchtwasser bewirken können.

Wir können also auf Grund unserer Versuche nicht nur die Bromretention im mütterlichen Blute bestätigen, sondern eine solche auch im Blute des Kindes feststellen. Zugleich ist aber dadurch bewiesen, daß das Brom die Placenta mühelos passiert; denn im fötalen wie im mütterlichen Blute steht die Retention im gleichen Verhältnis zum physiologischen Bromgehalt.

Andererseits zeigt die hohe Konzentration des Broms im Fruchtwasser nach Bromzufuhr, daß dieses nicht nur in das Fruchtwasser übergeht, sondern dort sogar in besonders hohem Maße retiniert wird. Wir haben also in Zukunft außer mit der bereits nachgewiesenen Retention der Bromsalze im Blut und Liquor, während der Schwangerschaft auch mit einer solchen im Blute der Frucht und vor allem im Fruchtwasser zu rechnen.

Ausgehend von diesen Tatsachen prüften wir nun den Bromgehalt im Blute von Mutter und Kind im Fruchtwasser nach der Injektion des bromhaltigen Dämmerschlafmittels PERNOCTON. Denn da der mühelose Uebergang des Broms auf die Frucht nachgewiesen ist, wäre es natürlich nicht gleichgültig, wenn bei einem so häufig verwendeten Therapeutikum der Blutbromspiegel des Kindes beträchtlich steigen würde.

PERNOCTON ist die als Natriumsalz im Verhältnis 1:10 in wässerige Lösung gebrachte sek. Butyl-$_3$-Bromallyl-Barbitursäure.



Diese enthält das Brom an einem Kohlenstoffatom, das Doppelbindung trägt, wodurch immerhin eine solche Auflockerung des Gefüges erfolgt ist, daß das PERNOCTON, sobald es seine Wirkung entfaltet hat, zu Verbindungen abgebaut wird, die nicht mehr als unphysiologisch bezeichnet werden können.

Der Abbau geht dabei nach folgender Formel vor sich:

$$\text{Rest} — CH_2 — CBr = CH_2$$

geht über in

$$\text{Rest} — CH_2 — C(OH) = CH_2$$

Diese Enolform wird vermutlich im Körper weiteroxydiert. Zu einem Teile aber lagert sie sich um in die Ketoform:

$$\text{Rest} — CH_2 — CO — CH_3$$

(Boedecker und Ludwig.)

Da die Wirkung des PERNOCTONS bei der hier üblichen Dosis von durchschnittlich 5,0 ccm i/v nach bereits 1—1½ Stunden im Abklingen war, und nach 2 Stunden die Gebärenden meist wieder vollkommen erwacht waren, kann man annehmen, daß zu dieser Zeit das Brom sicher bereits abgespalten war.

Unsere Versuche umfassen 44 Fälle von PERNOCTON-Dämmerschlaf. Die zugeführten PERNOCTON-Mengen bewegen sich zwischen 1,5 und 7,0 ccm. Das Intervall zwischen Injektion und Entnahme des Blutes und Fruchtwassers liegt zwischen 6 Minuten und 7¼ Stunden. Es wurde darauf geachtet, sämtliche 3 Proben (mütterliches Blut, kindliches Blut und Fruchtwasser) möglichst gleichzeitig zu entnehmen. Mekoniumhaltiges Fruchtwasser wurde auch hier nicht verwendet.

Auch nach PERNOCTON-Dämmerschlaf befinden sich im mütterlichen Blute Brommengen, die durchaus in den Grenzen des von Bernhard und Ucko angegebenen Blutbromspiegels liegen. Aber während wir bei sämtlichen Untersuchungen im Blute Schwangerer ohne Bromzufuhr Konzentrationen zwischen 1,0 und 1,2 mg% (im Durchschnitt 1,10 mg% Br) feststellten, ist jetzt nach der Injektion von PERNOCTON die Konzentrationsbreite größer geworden und beträgt 0,97—1,57 mg% Br. Dem entsprechend ist der durchschnittliche Bromgehalt um 20 γ % erhöht und auf 1,12 mg% Br gestiegen. Man geht also wohl nicht fehl, wenn man diese, allerdings geringe Zunahme der Bromkomponente des PERNOCTONS zuschreibt; denn dazu kommt noch eine Erhöhung des kindlichen Blutbromspieges von 1,06 auf 1,11 mg%, also um 50 γ % im Durchschnitt und ebenso eine um 50 γ % erhöhte Bromkonzentration des Fruchtwassers von 1,07 auf 1,12 mg% Br.

Auch hier fällt wieder, wie bei der Untersuchung des Fruchtwassers von Meerschweinchen nach Bromzufuhr, die Tatsache auf, daß dieses die Bromsalze in größerem Umfange zu retinieren vermag als das Blut. Denn nach PERNOCTON-Dämmerschlaf ist der prozentuale Bromgehalt des Fruchtwassers ungefähr gleich dem des mütterlichen Blutes, obwohl ersteres physiologisch etwa 30 γ % weniger Brom enthält als das Blut.

Anmerkungen zu nebenstehenden Tabellen:

[1]) Nach der Geburt starke atonische Blutung.

[2]) Blasensprung erfolgte vor der PERNOCTON-Injektion, der Bromgehalt des Fruchtwassers wurde in dieser ersten Portion untersucht, da die dem Kinde folgende durch starken Mekoniumgehalt unbrauchbar war.

[3]) Totes Kind, Mens. VIII.

[4]) Perforation des seit 10 Stunden toten Kindes, kindliches Blut war bereits haemolysiert und wurde deshalb nicht verwendet.

Tabelle VI

Bromgehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes
und des Fruchtwassers nach PERNOCTON-Dämmerschlaf

Nr.	Name	Alter Jahre	Wieviel para	Gewicht in kg	Pernocton in ccm	Darin enthaltenes Brom in mg	Intervall zw. Injection u. Blutentnahme in Min.	Im mütterlichen Blut mg % Brom	Im kindlichen Blut mg % Brom	Im Fruchtwasser mg % Brom
1.	G. Jl.	40	X.	—	4,0	98,40	6	1,00	1,18	—
2.	M. Bir.	44	III.	—	4,0	98,40	12	1,18	1,15	—
3.	A. Sche.	24	III.	60	4,4	108,24	15	0,98	0,97	1,03 [1]
4.	F. Arm.	37	II.	73	3,2	78,72	17	1,30	1,20	1,15 [2]
5.	Iv. Re.	26	III.	—	4,0	98,40	29	1,07	1,10	1,20
6.	A. Köb.	34	III.	60	4,0	98,40	30	1,09	1,03	1,04
7.	K. Mei.	39	V.	70	4,3	105,78	30	1,15	1,01	1,75
8.	A. Eck.	34	III.	83	4,5	110,70	32	1,15	1,14	
9.	H. Schmi.	22	I.	77	4,0	98,40	34	1,11	1,09	1,11
10.	M. Arm.	22	I.	59	4,5	110,70	41	1,03	1,04	—
11.	P. Blu.	17	I.	55,5	4,4	108,24	45	0,97	0,72	— [3]
12.	R. Ra.	21	I.	41	3,0	73,80	45	0,98	1,05	1,00
13.	M. Kar.	30	II.	—	3,5	86,10	53	1,57	1,35	—
14.	L. Hens.	24	I.	75	6,0	147,60	57	1,23	1,09	1,22
15.	R. Rin.	27	II.	68,5	6,0	147,60	59	1,11	1,15	1,16
16.	E. Schi.	31	II.	63	4,4	108,24	63	1,24	1,36	
17.	E. Win.	38	III.	—	5,0	123,00	65	1,01	1,17	1,04
18.	L. Hi.	26	II.	74,5	5,0	123,00	75	1,08	1,15	—
19.	Th. Nie.	20	I.	65	5,0	123,00	85	1,03	0,97	1,02
20.	E. Bre.	26	II.	62	5,0	123,00	95	1,21	1,13	1,17
21.	A. Koh.	29	II.	66	5,0	123,00	101	1,06	1,06	1,11
22.	E. Da.	25	I.	60	3,7	91,02	110	—	1,08	1,60

Tabelle VI (Fortsetzung)

Bromgehalt des mütterlichen und kindlichen Blutes
und des Fruchtwassers nach PERNOCTON-Dämmerschlaf

Nr.	Name	Alter Jahre	Wieviel para	Gewicht in kg	Pernocton in ccm	Darin enthaltenes Brom in mg	Intervall zw. Injection u. Blutentnahme in Min.	Im mütterlichen Blut mg % Brom	Im kindlichen Blut mg % Brom	Im Fruchtwasser mg % Brom
23.	L. Sie.	35	I.	80	5,0	123,00	113	1,20	1,00	1,07
24.	M. Schmu.	30	I.	—	4,0	98,40	117	1,00	—	—
25.	F. Schä.	23	I.	61	5,0	123,00	119	1,31	1,38	1,22
26.	L. Win.	20	I.	62	5,0	123,00	120	1,06	1,04	—
27.	M. Mei.	26	I.	65	6, 5	159,90	120	1,08	1,17	1,12
28.	A. Ber.	29	I.	61	5,0	123,00	124	1,07	1,01	—
29.	B. Hen.	20	I.	60,5	5,2	127,92	129	1,06	1,08	1,03
30.	H. Schnei.	25	I.	57	4,5	110,70	137	1,38	1,32	—
31.	K. Hu.	30	III.	72	5,0	123,00	140	—	1,00	1,04
32.	E. Hau.	26	I.	—	4,3	105,78	145	1,25	1,57	—
33.	F. Ers.	31	I.	68	7,0	172,20	155	1,04	0,80	1,00
34.	A. Bau.	25	I.	66,5	4,5	110,70	160	0,90	1,04	1,06
35.	G. Die.	22	I.	66	7,0	172,20	179	1,05	1,06	—
36.	M. Sto.	28	I.	71	6,0	147,60	200	1,15	1,04	—
37.	K. Esch.	24	I.	66	5,0	123,00	274	1,16	—	1,13
38.	F. Em.	23	I.	65	3,5	86,10	287	1,21	1,11	–
39.	F. Ri.	20	I.	61	5,0	123,00	330	1,05	1,03	1,12
40.	St. För.	22	I.	65	5,0	123,00	355	1,16	—	— [4]
41.	I. Hol.	31	I.	65	5,0	123,00	390	1,00	1,04	–
42.	H. Mai.	32	I.	59,5	7,0	172,20	390	1,01	1,26	—
43.	L. Fi.	27	I.	65	6,5	159,90	406	—	1,03	—
44.	M. Rie.	21	I.	66,5	6,5	159,90	435	1,09	1,13	—

Selbstverständlich kann man nach der Bromzufuhr durch PERNOCTON niemals ein derart deutliches Ansteigen der Konzentration erreichen, wie wir es nach der NaBr-Injektion an Meerschweinchen zeigen konnten. Wie uns nämlich die Firma I. D. Riedel-E. de Haën A.-G. entgegenkommender Weise mitteilte, enthält die gebräuchliche 10%ige PERNOCTON-Lösung nur 2,46% Brom. Diese geringe Menge, die z. B. bei der Injektion von 5,0 ccm PERNOCTON nur 123,0 mg Brom beträgt, und die minimale Erhöhung der Bromkonzentration im Nabelschnurblut machen es aber nahezu unmöglich, die früher bei Neugeborenen nach PERNOCTON-Dämmerschlaf beobachtete Schläfrigkeit und Oligopnoe als Bromwirkung zu deuten. Gelang es doch Löwald nicht einmal mit Dosen von 2,0—4,0 g NaBr eine Erschwerung in der Auffassung von Sinneseindrücken oder bei der zentralen Auslösung von Bewegungsvorgängen zu erzielen. Ja im Gegenteil trat durch das Brom eine Erleichterung intellektueller Leistungen ein, was dann am deutlichsten zum Ausdruck kam, wenn vorher durch Unlustgefühle und „innere Spannung" eine Hemmung derselben bestand. Wie ja auch seit langem bekannt ist, daß therapeutische Dosen von 1,0—2,0 g bei gesunden Menschen keine der normalen gleichende Schlafneigung und Müdigkeit hervorzurufen vermögen, sondern nur die pathologisch gesteigerte Erregbarkeit ganz bestimmter Hirngebiete herabsetzen, wenn die Bromionen in genügend hoher Konzentration im Blute kreisen.

Andererseits kamen aber Januschke und Inaba und ebenso Magnus-Alsleben zu dem Ergebnis, daß organische Bromverbindungen schon in Mengen beruhigend wirken, die viel zu wenig Brom enthalten, um eine Bromidwirkung entfalten zu können. Magnus-Alsleben nimmt deshalb an, daß organisch gebundenes Brom entweder leichter festgehalten oder in andere Organe geleitet wird, wo es trotz geringerer Menge stärkere Wirkung entfalten kann. Aber die von diesen Untersuchern geprüften organischen Brompräparate enthalten immerhin noch das 10—20 fache der im PERNOCTON enthaltenen Brommenge.

Folglich müssen wir nach dem ganzen chemischen Aufbau und den allzu geringen Brommengen, die nach der Injektion von PERNOCTON im Körper nachweisbar sind, feststellen, daß eine Dauerwirkung auf das Kind nicht zustande kommen kann: Denn das PERNOCTON enthält die Bromkomponente in der Doppelbindung nur, um eine leichtere Aufspaltung in harmlose Abbauprodukte gerade an dieser Stelle zu ermöglichen.

Man könnte nun versucht sein, die Schläfrigkeit und leichte Obligopnoe der Neugeborenen auf die Barbitursäure zu beziehen. Dem steht aber

die Tatsache entgegen, daß in neuerer Zeit diese Zustände nicht mehr beobachtet wurden. Es bleibt also nur die Möglichkeit, diese Wirkung einem inzwischen entfernten oder geänderten Ballaststoffe in der Lösung zuzuschreiben.

Zusammenfassung

1. Der Bromgehalt des menschlichen Blutes ist unter der Geburt etwas geringer als der physiologische. Er beträgt 1,0—1,2 mg% Br. Die Retentionsfähigkeit des Blutserums gegenüber therapeutisch zugeführtem Brom ist unverändert.

2. Auch das Blut des Neugeborenen enthält Brom und zwar 0,98—1,18 mg%. Bei Zufuhr von Bromsalzen tritt auch im kindlichen Blute Retention ein. Diese Speicherung ist um 30 γ% höher als die gleichzeitige im Blute der Mutter. Die Placenta läßt also das Brom hemmungslos passieren.

3. Das Brom ist außerdem ein Bestandteil des Fruchtwassers. Es finden sich Konzentrationen von 1,0—1,15 mg% Brom. Bei Br-Fütterung zeigt das Fruchtwasser ein relativ größeres Retentionsvermögen als das Blut. Dadurch ist der Beweis erbracht, daß das Brom durch die sekretorische Tätigkeit des Amnionepithels in das Fruchtwasser gelangt und nicht durch den Harn der Frucht.

4. Nach PERNOCTON-Dämmerschlaf steigt der Blutbromspiegel von Mutter und Kind und ebenso die Bromkonzentration des Fruchtwassers entsprechend der im PERNOCTON enthaltenen Brommenge. Eine Bromwirkung des PERNOCTONS kommt infolge der geringen Konzentrationserhöhung nicht in Frage.

Literatur

Autenrieth: zit. nach Bernhard und Ucko.

Barnewitz: Der Uebertritt per os aufgenommenen Broms i. d. Blut u. d. Liquor cerebrospin. i. versch. Stad. d. Lues. Klin. W'schr. 1927 Nr. 13,600.

Baubigny: zit. nach Bernhard und Ucko.

Berglund: desgl.

Bernhard und Ucko: Ueber den physiolog. Bromgehalt des Blutes. Zugl. ein Beitrag z. Nachweis kleinster Brommengen. Biochem. Ztschr. 1925, Bd. 155, S. 174.

— Ueber d. Bromgehalt d. Organismus II. Biochem. Ztschr. 1926, Bd. 170, S. 459.

Bernoulli: zit. nach Bernhard und Ucko.

Biberfeld: Ergebnisse der experiment. Toxikologie. Ergebn. d. Physiologie 1912, Bd. 12, S. 64.

Bieling und Weichbrodt: Was leistet die Walter'sche Brommethode? Dtsch. med. W'schr. 1926, Nr. 27, S. 1125.

Bill: zit. nach Bernhard und Ucko.

Binz: Narkotische Wirkung von Chlor, Brom und Jod. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 1881, Bd. XIII, S. 139.

Boedecker und Ludwig: Ueber NOCTAL und PERNOCTON. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharm. 1929, Bd. 139, Heft 5/6, S. 353.

Bönninger: Die Substituierung des Chlors durch Brom im Tierkörper. Ztschr. f. experiment. Pathol. u. Therap. 1907, Nr. 4, S. 418.

Bogdandy: zit. nach Bernhard und Ucko.

Bosse und Schlockwerder: Die bisherigen Ergebnisse mit der i./v.-PERNOKTON-Narkose. „Narkose u. Anaesthesie". 1928, Heft 4.

Brogsitter und Krauß: zit. nach Leipold.

Büchler: Beiträge z. Permeabilitätsschwankung b. Geistes- u. Nervenkranken. Arch. f. Psychiatrie. 1926, Bd. 77, S. 613.

Büchner: Ueber d. Retention v. Bromsalzen im tier. Organismus. Dissertat. Würzburg 1898.

Damiens: Sur le brome et le chlore existant normalement dans les tissus animaux. C. r. des séances de l'acad. des sc. 1920, Bd. 171, S. 930.

— Sur la recherche toxicologique des toxiques bromés. a. gl. O., Bd. 171, S. 1021.

Dario-Baldi: zit. nach Bernhard und Ucko.

Döderlein: zit. nach Winogradowa.

Ellinger und Kotake: Die Bromretention nach Verabreichung von Bromiden u. ihre Beeinflussung durch Kochsalz. Med. Klin. 1910, Nr. 38, S. 1474.

Eskuchen: zit. nach Leipold.

Farkas und Scipiades: zit. nach Schade.

Fehling: zit. nach Winogradowa.

Fell: Schicksale der Bromsalze im tier. Organismus. Dissertat. Würzburg 1899.

Fessel: zit. nach Biberfeld.

Fleischhacker und Scheiderer: Kritischer Beitrag zur Permeabilitätsbestimmung d. Meningen nach der Walter'schen Brommethode. Ztschr. f. d. ges. Neurolog. u. Psychiatr. 1928, Band 116, S. 692.

Fresenius: zit. nach Bernhard und Ucko.

Freundlich: zit. nach. W. Gärtner.

Frey: Die Ursache der Bromretention. Ein Vergleich d. Chlor- u. Bromausscheidung durch d. Nieren. Ztschr. f. experiment. Patholog. u. Therap. 1910, Bd. VIII, S. 29.

v. Gorup-Besanez: Lehrbuch d. physiolog. Chem. 2. Aufl. Braunschweig 1867.

Grünbaum: zit. nach Schade.

Guareschi: zit. nach Bernhard und Ucko.

Hartwich: Biochem. Ztschr. 1920, Bd. 107, S. 202.

Hauptmann: Verminderte Durchlässigkeit d. Blut-Liquorschranke bei Schizophrenie. Klin. W'schr. 1925, Nr. 34, S. 1629.

Heß: zit. nach Bernhard und Ucko.

Hinselmann: s. Halban-Seitz: Biolog. u. Pathol. d. Weibes. VI. Bd. I. Teil, S. 263.

Höber: Lehrb. d. Physiologie d. Menschen. 3. Aufl. Berlin 1922.
— Klin. W'schr. 1925, S. 1337.

Hondo: Zur Frage der Substitution des Chlors durch Brom. Berl. klin. W'schr. 1902, S. 205.

Jacqué: zit. nach Schade.

Januschke und Inaba: Ueber physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus u. einen Vergleich der Wirkung organischer und anorganischer Brom-Präparate. Ztschr. f. d. ges. experiment. Med. 1913, S. 129.

v. Jaschke-Pankow: Lehrbuch d. Geburtshilfe. 2. und 3. Aufl. Berlin 1923.
— Physiologie, Pflege u. Ernährung d. Neugeborenen. Wiesbaden 1917.

Jolles: zit. nach Bernhard und Ucko.

Justus: desgl.

Kehrer: s. Halban-Seitz: Biolog. u. Patholog. d. Weibes. VI. Bd. II. Teil, S. 714.

Kobes: Der Uebergang von PERNOCTON auf das Neugeborene. Zentr. Bl. f. Gynäkolog. 1929, Nr. 1.

Kühne: Lehrb. d. physiolog. Chemie. Leipzig 1868.

Labat und Pilat: zit. nach Bernhard und Ucko.

Laudenheimer: zit. nach Biberfeld.

Leipold: Durchlässigkeitsverhältnisse der Blutliquorschranke. Habilitationsschrift. Greifswald 1928.

Lewin: zit. nach Fell.

Lipschitz: Der Durchtritt d. Halogene durch d. Membranen d. tier. Organismus. Arch. f. experiment. Patholog. u. Pharmac. 1929, Bd. 147, S. 142.

Loewald: zit. nach W. Gärtner.

Magnus-Alsleben: Ueber das Verhalten anorganischer u. organischer Präparate im Tierkörper. Münch. med. W'schr. 1911, Nr. 34, S. 1821.

Majewsky: zit. nach v. Jaschke-Pankow.

Markwalder: zit. nach Trendelenburg.

Maurer und Diez: Untersuchungen über d. Vorkommen von Jod im menschl. u. tier. Organismus. Münch. med. W'schr. 1926, Nr. 1, S. 17.

Meyer und Gottlieb: Experimentelle Pharmacologie. 7. Aufl. Berlin-Wien 1925.

Nencki und Schoumow-Simanowsky: Studien über d. Chlor u. die Halogene im Tierkörper. Arch. f. experiment. Patholog. u. Pharmacol. 1894, Bd. 34, S. 313.

Oppenheimer und Bernoulli: zit. nach W. Gärtner.

Orefici: Ueber den Uebergang des Broms u. des Jodes in die Cerebrospinalflüssigkeit bei Kindern. Jahrb. f. Kind. Heilk. 1922, Bd. 55.

v. Oettingen: Der Salzstoffwechsel i. d. Placenta. Zentr. Bl. f. Gynäkolog. 1925, Nr. 29, S. 1614.

Pauli: zit. nach W. Gärtner.

Pflaumer: zit. nach Bernhard und Ucko.

Pinkus und Kramer: zit. nach Leipold.

Plaut: Handbuch d. normalen u. patholog. Physiologie 1927, Bd. X, S. 1206.

Plötzl: zit. nach Bernhard und Ucko.

Prochownik: zit. nach Winogradową.

Rabuteau: zit. nach Bernhard und Ucko.

Redlich: desgl.

Reitstötter: zit. nach W. Gärtner.

Reus: s. Halban-Seitz: Biolog. u. Patholog. d. Weibes. VIII. Bd. II. Teil, S. 532.

Rosenthal: zit. nach Bernhard und Ucko.

Rotky: zit. nach Leipold.

Rupp: Ueber die Verwendung von PERNOCTON in Gynäkologie und Geburtshilfe. Zentr. Bl. f. Gynäkolog. 1928. Nr. 46, S. 2936.

Schade: s. Halban-Seitz: Biolog. u. Patholog. d. Weibes. VI. Band II. Teil, S. 682.

Schultze-Rhonhof: Untersuchungen über die Resorptionsfähigkeit d. Haut für Jod bei Nichtschwangeren, Schwangeren u. Wöchnerinnen. Zentr. Bl. f. Gynäkolog. 1927. Bd. 40, S. 2522.

Schur: s. Halban-Seitz: Biolog. u. Patholog. d. Weibes. V. Bd. IV. Teil, S. 827.

Seitz: s. Halban-Seitz: desgl. VII. Bd. I. Teil, S. 647.

Specketer: zit. nach Bernhard und Ucko.

Sünderhauf: zit. nach Leipold.

Swarts: zit. nach Bernhard und Ucko.

Trendelenburg: Grundlagen der allgemeinen u. speziellen Arzneiverordnung. Leipzig 1926.

Walter: Studien über die Permeabilität der Meningen. Erste Mitteilung. Ztschr. f. d. gesamt. Neurolog. u. Psychiatr. 1925. Bd. 95, S. 522.

— desgl. Zweite Mitteilung. a. gl. O. 1925. Bd. 97, S. 192.

— desgl. Dritte Mitteilung. a. gl. O. 1925. Bd. 99, S. 548.

Winogradowa: Physische u. chemische Besonderheiten des Fruchtwassers. Zentr. Bl. f. Gynäkolog. 1927. Bd. 50, S. 3172.

Wottschall und Wheeler-Hill: Ueber die Ausscheidung des NOCTALS. Dtsch. med. W schr. 1928, Nr. 4, S. 140.

Wünsche: zit. nach Bernhard und Ucko.

v. Wyss: Ueber das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. Arch. f. experiment. Patholog. u. Pharmacolog. 1906, Bd. 55, S. 263.

— desgl. a. gl. O. 1908, Bd. 59, S. 186.

— Ueber die therapeut. Anwendung der Bromsalze auf experimenteller Grundlage. Med. Klin. 1908, Nr. 47, S. 1749.

— Die pharmacologischen Grundlagen der Bromtherapie bei der genuinen Epilepsie. Dtsch. med. W'schr. 1913, Nr. 8, S. 345.

Zangemeister und Meissel: zit. nach Schade.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Richard K r ä u t e r für die freundliche Ueberlassung des Themas zu danken.

Lebenslauf

Geboren bin ich, Hanns Merckle, am 14. Juli 1905 zu Mannheim als Sohn des Drogisten Heinrich Merckle und seiner Ehefrau Johanna geb. Volk. Ich besuchte die Bürgerschule und das Gymnasium in Mannheim und Tauberbischofsheim, wo ich im April 1924 die ordentliche Reifeprüfung ablegte. Nachdem ich zuerst katholische Theologie studierte an der Universität Freiburg, ging ich zum Medizinstudium über und bestand im Herbst 1927 die ärztliche Vorprüfung. Die klinischen Semester verbrachte ich in München und Freiburg. Hier bestand ich im Winter 1930 das medizinische Staatsexamen.

Druck: Buchdruckerei Johann Gremm, Mannheim, S 2, 3